

**EINFLUSS VON B-BLOCKERN UND OPIATANTAGONISTEN
AUF DIE TRÄCHTIGKEITSRATE BEI DER KÜNSTLICHEN
BESAMUNG DES RINDES**

BERNHARD FRANZ HAAS

1986

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. M. Rüsse

EINFLUSS VON β -BLOCKERN UND OPIATANTAGONISTEN AUF DIE
TRÄCHTIGKEITSRATE BEI DER KÜNSTLICHEN BESAMUNG DES RINDES

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Bernhard Franz Haas
aus
Ellwangen

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. M. Rüsse

Korreferent: Prof. Dr. B. Vollmerhaus

Tag der Promotion: 25. Juli 1986



Für

Gabriele

Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG.....	1
2. LITERATUR.....	2
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN.....	12
Material und Methode.....	12
4. ERGEBNISSE.....	14
5. DISKUSSION.....	19
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	24
7. SUMMARY.....	25
8. LITERATURVERZEICHNIS.....	
LEBENS LAUF	

1. EINLEITUNG

Im Zusammenhang mit der Umstrukturierung der Landwirtschaft zu modernen Agrar-Produktionsstätten wird ein negativer Einfluß der damit verbundenen veränderten Umweltsituation auf die Tiere diskutiert. Insbesondere scheinen die Reproduktionsorgane in kritischer Weise beeinträchtigt zu werden.

Die kurzfristige Anpassung des Organismus an wechselnde Umwelteinflüsse wird unter anderem durch Katecholamine und endogene Opioidpeptide vermittelt, dabei interagieren diese Wirkstoffe mit Gonadotropinen und modulieren Uterusfunktionen.

In der vorliegenden Arbeit soll unter Feldbedingungen durch die medikamentelle Blockade der endogenen Opioidpeptide und Katecholamine während der künstlichen Besamung des Rindes festgestellt werden, ob durch die Besamungsmanipulation ein negativer Effekt auf die Trächtigkeitsrate vorliegt.

2. LITERATUR

ROMMEL (1963) bezeichnet alimentäre, meteorologische und psychosexuelle Faktoren als Biostimulatoren mit maßgeblichem Einfluß auf die Reproduktionsergebnisse.

Durch die künstliche Besamung und das anwachsende Problem der stillen Brunst beim Rind (HEINEMANN, 1958) wurde besonders die Psychosexualität (KOLLER, 1958) Gegenstand von Untersuchungen.

Zu schwache Reize bei der künstlichen Besamung an den für die Befruchtung wichtigen Organen lösen die für den Spermientransport notwendigen Uterus- und Eileiterkontraktionen nur mangelhaft oder überhaupt nicht aus, aber auch aus zu grober oder zu schneller Besamungsmanipulation resultieren schlechtere Befruchtungsergebnisse (HAHN, 1975; EIBL, 1959; BUSCH et al., 1982).

KÖRBER (1985) untersuchte die systematischen Einflüsse auf die Besamungsergebnisse. Er ermittelte einen signifikanten Einfluß auf die Non-Return-Rate (60) durch die Person des Besamungstechnikern.

EIBL (1959) sieht als Ursache für differierende Besamungsergebnisse unter verschiedenen Besamungstechnikern bei Anwendung des gleichen Samens die unterschiedliche Reizung sensibler Elemente des Tieres und einer entsprechend variierenden Oxytocinfreisetzung des Hypophysenhinterlappens.

VAN DEMARK und HAYS (1951) zeigten, daß Adrenalinapplikation die Wirkung von Oxytocin an Uterus und Eileiter herabsetzt oder gar aufhebt. EIBL (1959) zieht daraus den Schluß, daß Aufregung, Angst und andere störende Umstände, die zur Adrenalinausschüttung führen, die Aktivität der Gebärmutter beeinträchtigen und zur Hemmung des Spermientransportes führen.

DOCKE (1963) konnte feststellen, daß der Uterus von Kühen im Östrus bereits auf die Annäherung des Stieres mit erheblich stärkeren Kontraktionen antwortete als auf die Manipulation im Rahmen der künstlichen Besamung.

VAN DEMARK und HAYS (1951 u. 1952) maßen ebenfalls die Uteruskontraktionen von Rindern im Östrus. Zwar wirkte bereits die bloße Anwesenheit des Stieres, dessen Massage der Vulva mit dem Maul, sowie vergebliche Aufsprungversuche kontraktionsauslösend - die intensivsten Reaktionen wurden jedoch bei einem vollständigen Deckakt mit Ejakulation gemessen.

VAN DEMARK und MOELLER (1951) untersuchten den Spermientransport im weiblichen Genitale. Sie konnten nachweisen, daß auch zur Eigenbewegung unbefähigte Spermien zur gleichen Zeit wie morphologisch intakte Spermien die Eileiterampulle erreichen. Dies deutet auf einen passiven Transportmechanismus durch die uterine Motilität hin.

2. LITERATUR

ROMMEL (1963) bezeichnet alimentäre, meteorologische und psychosexuelle Faktoren als Biostimulatoren mit maßgeblichem Einfluß auf die Reproduktionsergebnisse.

Durch die künstliche Besamung und das anwachsende Problem der stillen Brunst beim Rind (HEINEMANN, 1958) wurde besonders die Psychosexualität (KOLLER, 1958) Gegenstand von Untersuchungen.

Zu schwache Reize bei der künstlichen Besamung an den für die Befruchtung wichtigen Organen lösen die für den Spermientransport notwendigen Uterus- und Eileiterkontraktionen nur mangelhaft oder überhaupt nicht aus, aber auch aus zu grober oder zu schneller Besamungsmanipulation resultieren schlechtere Befruchtungsergebnisse (HAHN, 1975; EIBL, 1959; BUSCH et al., 1982).

KORBER (1985) untersuchte die systematischen Einflüsse auf die Besamungsergebnisse. Er ermittelte einen signifikanten Einfluß auf die Non-Return-Rate (60) durch die Person des Besamungstechnikern.

EIBL (1959) sieht als Ursache für differierende Besamungsergebnisse unter verschiedenen Besamungstechnikern bei Anwendung des gleichen Samens die unterschiedliche Reizung sensibler Elemente des Tieres und einer entsprechend variierenden Oxytocinfreisetzung des Hypophysenhinterlappens.

VAN DEMARK und HAYS (1951) zeigten, daß Adrenalinapplikation die Wirkung von Oxytocin an Uterus und Eileiter herabsetzt oder gar aufhebt. EIBL (1959) zieht daraus den Schluß, daß Aufregung, Angst und andere störende Umstände, die zur Adrenalinausschüttung führen, die Aktivität der Gebärmutter beeinträchtigen und zur Hemmung des Spermientransportes führen.

DÜCKE (1963) konnte feststellen, daß der Uterus von Kühen im Östrus bereits auf die Annäherung des Stieres mit erheblich stärkeren Kontraktionen antwortete als auf die Manipulation im Rahmen der künstlichen Besamung.

VAN DEMARK und HAYS (1951 u. 1952) maßen ebenfalls die Uteruskontraktionen von Rindern im Östrus. Zwar wirkte bereits die bloße Anwesenheit des Stieres, dessen Massage der Vulva mit dem Maul, sowie vergebliche Aufsprungversuche kontraktionsauslösend - die intensivsten Reaktionen wurden jedoch bei einem vollständigen Deckakt mit Ejakulation gemessen.

VAN DEMARK und MOELLER (1951) untersuchten den Spermientransport im weiblichen Genitale. Sie konnten nachweisen, daß auch zur Eigenbewegung unbefähigte Spermien zur gleichen Zeit wie morphologisch intakte Spermien die Eileiterampulle erreichen. Dies deutet auf einen passiven Transportmechanismus durch die uterine Motilität hin.

1

Auf wechselnde Umwelteinflüsse reagiert der Organismus unter anderem mit katecholamingesteuerten Anpassungsvorgängen. Noradrenalin fungiert dabei als Neurotransmitter der postganglionären sympathischen Neurone, aber auch als Hormon über die Blutwege. Adrenalin wirkt vorzugsweise hormonartig nach Freisetzung aus den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks in die Blutbahn.

Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin werden durch Rezeptoren vermittelt. Man unterscheidet an den Membranen der Effektorzellen α -, β_1 - und β_2 -Rezeptoren.

Aktivierung von α - oder β -Rezeptoren kann je nach Erfolgsorgan zu gleichsinnigen, aber auch zu abgestuften gegensinnigen Reaktionen führen, d.h. mit Hilfe der Verteilung der Rezeptoren wird dem Organismus eine Feinsteuerung möglich. (Die Ausführungen zur Pharmakologie der Katecholamine sind aus FORTH, HENSCHLER u. RUMMEL, 1980, entnommen.)

Im Myometrium sind α - und β -Rezeptoren nachgewiesen (AHLQUIST, 1966). Der Katecholamineinfluß am Uterus ist in zahlreichen experimentellen Untersuchungen gezeigt worden. SOMMER hatte 1932 bei trächtigen Kühen nach Adrenalinapplikation eine Uteruskontraktion festgestellt.

VAN DEMARK und HAYS (1951) registrierten beim Rind in der Progesteronphase nach intravenöser Gabe von Adrenalin eine initiale Kontraktion, danach eine Dilatation des Uterus. Unter Östrogendominanz blieb das Myometrium dilatiert.

CUPPS und ASDELL (1944) stellten fest, daß Adrenalin bei der Kuh während und kurze Zeit nach dem Östrus zur Erschlaffung, im Diöstrus aber zur Kontraktion des Uterus führte.

PANOWSKY (1985) konnte mit Hilfe von β -Blocker-Applikation zur künstlichen Besamung eine Erhöhung der Trächtigkeitsrate bei Kühen erzielen und führte dies einerseits auf die Beeinflussung der Uterusmotilität zurück, zudem hält er aber zentrale Angriffsmöglichkeiten des β -Blockers für wahrscheinlich.

Die β -mimetischen Wirkungen der Katecholamine lassen sich durch Rezeptorblockade aufheben.

β -Blocker haben seit ihrer Einführung in die Praxis ein breites Anwendungsgebiet gefunden. So werden in der Humanmedizin unter anderem bestimmte Formen des Bluthochdruckes, Herzarrythmien und Tachykardien damit therapiert (SCHLEY, 1982). In der Tiermedizin wurde als Hauptindikation die Prophylaxe des Transporttodes der Schweine angesehen. Mit dem β -Blocker Carazolol konnte die Todesrate signifikant reduziert werden (SCHMIDT u. WÜRNER, 1981), gleichzeitig wurde die PSE-Quote, d.h. die Fleischwässrigkeit, ein Merkmal der Schlachttierfleischqualität, erheblich verringert (BALLARINI u. GUIZZARDI, 1981).

In neuerer Zeit wurden β -Blocker in der Tiermedizin auch zur Prophylaxe und Therapie des Uterusprolaps und der Retentio secundinarum bei Kühen nach Schweregeburten verwendet (HAMMERL et al., 1984).

Chemisch sind die β -Blocker mit den β -Mimetika eng verwandt. Dieses ist verständlich, wenn man die kompetitive Interaktionsweise von Agonist und Antagonist am Rezeptor bedenkt.

Der in der Tiermedizin zugelassene β -Blocker Carazolol ist ein spezifischer Ligand der β -Rezeptoren. Die β -blockierende Effizienz wurde im Versuch durch die Hemmung einer isoprenalininduzierten Tachykardie bei verschiedenen Tierarten nachgewiesen (BARTSCH et al., 1980).

Alle β -Blocker besitzen geringe β -mimetische Restwirkungen. Carazolol in Überdosierung kann deshalb zu Herzfrequenzsteigerung führen (BARTSCH et al., 1977). Die membranstabilisierende Komponente der β -Blocker kann sich am Herz zudem negativ inotrop bemerkbar machen.

Neben den Katecholaminen sind die endogenen Opioidpeptide am Stressgeschehen beteiligt. Nach der Entdeckung der Morphinrezeptoren (PERT u. SNYDER, 1973) mit Hilfe radioaktiv markierter Opiate, konnten HUGHES et al. 1975 die dazugehörigen endogenen Liganden in Hirnextrakten von verschiedenen Tierspezies nachweisen.

Heute kennt man eine Reihe endogener Opioidpeptide, die als Liganden der Opioidrezeptoren fungieren können. Alle diese Peptide leiten sich von drei Vorläuferpeptiden ab: dem Proopiomelanocortin (NAKANISHI et al., 1979), dem Proenkephalin A (NODA et al., 1982) und dem Prodynorphin (KAKIDANI et al., 1982).

Durch radioimmunologische und immunhistochemische Methoden kann die Verteilung der Peptide im Organismus festgestellt werden.

β -Endorphin entstammt dem Proopiomelanocortin und findet sich konzentriert in der Hypophyse (GRAMSCH et al., 1979), im mediobasalen Hypothalamus (BLOOM, 1978), sowie in Pankreas, Testes, Ovaries und Magen-Darm-Trakt.

Peptide aus Proenkephalin A und Prodynorphin finden sich in weit größerer Verbreitung als β -Endorphin, so im gesamten ZNS, Hypophyse, sympathischen Ganglien, in Mucosa und Nervenendigungen des Magen-Darm-Trakts sowie in Pankreas, Herz, Plazenta und Nebenniere (HUGHES; 1977).

Die Verteilung der Opioidpeptide ist durch das genetisch fixierte Enzymmuster, d.h. durch die enzymatischen Spaltmöglichkeiten des jeweiligen Gewebes festgelegt.

Entsprechend den unterschiedlichen Liganden werden vier verschiedene Rezeptoren beschrieben (LORD et al., 1977; SCHULZ et al., 1980), mittlerweile werden auch Subtypen diskutiert (PFEIFFER u. HERZ, 1981; SCHULZ u. WÖSTER, 1981).

Besonders in der Peripherie liegt eine selektive Verteilung der Rezeptoren vor, wobei Speziesunterschiede zu verzeichnen sind. Die Lokalisation der Rezeptoren gibt Anhaltspunkte über die Funktion der verschiedenen Opioidsysteme.

Voraussetzung für die Erforschung dieser Systeme war die Entwicklung von Opiatantagonisten. Neben partiell antagonistisch wirkenden Substanzen wie etwa Butorphanol, Nalorphin oder Oxilorphan wird in neuerer Zeit im Experiment das ausschließlich antagonistisch agierende Naloxon verwendet.

Eine Weiterentwicklung des Naloxon mit verlängerter Halbwertszeit ist das im vorliegenden Versuch verwendete Naltrexon. Außer im experimentellen Bereich werden diese Wirkstoffe in der Humanmedizin hauptsächlich zur Therapie der Morphinsucht verwendet (PRODUKTINFORMATION TREXAN^R, 1984).

In der Tiermedizin werden Opiatantagonisten aufgrund ihrer prolaktinhemmenden Wirkung zur Therapie der Laktationsfalscha und zur Aufhebung der Morphinnarkose eingesetzt (GUMBEL-AMMELOUNX u. ROSSE, 1984).

Opioidpeptide besitzen neben ihrer schmerzlindernden Komponente auch Einflüsse auf kardiovaskuläre Mechanismen, Atmung und Darmperistaltik sowie auf endokrine Systeme.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit interessieren besonders die Wechselwirkungen der Opioide mit anderen endokrinen Systemen.

Vom Hypothalamus ziehen neben den Oxytocin und Vasopressin enthaltenden Neuronen auch solche mit Dopamin und endogenen Opioidpeptiden zur Neurohypophyse (WATSON et al., 1982).

Eine elektrische Stimulation der Neurohypophyse setzt Oxytocin, Vasopressin, Dopamin und endogene Opioide frei (SHARMAN et al., 1982). Nach Applikation des Opiatantagonisten Naloxon kommt es zu stark vermehrter Oxytocinausschüttung bei gleichem elektrischem Reiz (BICKNELL u. LENG, 1982). EHRENREICH (1981) interpretiert diese Reaktion mit einer opioidergen tonischen Inhibition der Oxytocinausschüttung.

Auf Saugreiz erfolgende Oxytocinfreisetzung kann durch Applikation von Opiaten blockiert werden (HALDAR u. SAWYER, 1978), Naloxon hebt diese Wirkung auf.

Im Rahmen des Geburtsgeschehens wird der oxytocinreduzierende Opioideffekt im Zusammenhang mit der sekundären Wehenschwäche diskutiert (EHRENREICH, 1981).

Endogene Opioidpeptide hemmen die Gonadotropinfreisetzung des Hypophysenvorderlappens. Die Funktion des HVL könnte opioiderg über Releasingfaktoren beeinflusst werden, das Vorhandensein β -endorphinerger Neurone, die zur medianen Eminenz des Hypothalamus ziehen, impliziert diese Annahme (EHRENREICH, 1981).

Über die Portalgefäße gelangt β -Endorphin zum rezeptor-tragenden HVL und kann somit direkt hormonartig wirksam werden (WARDLAW et al., 1980).

Opiatantagonisten heben dabei nicht nur die Opioidwirkung auf, sondern veranlassen selbst noch eine zusätzliche LH- und FSH-Freisetzung. Dies bedeutet, daß auch hier eine tonisch opioiderge Hemmung vorliegen dürfte (SCHULZ et al., 1981).

Abgesehen von der Kontrollfunktion endogener Opioide in der zentralen hormonellen Steuerung des Reproduktionsgeschehens gibt es bislang nur wenige Untersuchungen, die ihre direkte Einflußnahme am Uterus aufzeigen.

Die Applikation von Naloxon steigerte bei Kühen im Frühpuerperium die Myometriumkontraktilität. Da die parallele Messung des Oxytocin-Plasmaspiegels keinen Anstieg dieses Hormons ergab, schlossen EHRENREICH et al. 1985 auf eine direkte opioiderge Kontrolle der Uterusaktivität.

An isolierten Myometriumstreifen von hochgraviden Rindern wurde durch Naloxon eine Steigerung der Frequenz, eine Hebung des basalen Tonus der Spontankontraktionen und eine Senkung der Amplitude erreicht. Der Naloxoneinfluß weist auf einen im Myometrium gebildeten Agonisten hin, der an der Regulation der Myometriumkontraktilität beteiligt ist (PFLOGER, 1984).

Ausgehend von der Hypothese, daß die künstliche Besamung infolge induzierter Belastungsreaktion des Organismus, zu einer Erschlaffung des Uterus und vielleicht auch zur Inhibition der Hormonausschüttung an zentraler Stelle führen kann, sollte die medikamentelle Blockade der endogenen Mediatoren der Stressantwort zur Verbesserung der Konzeptionsrate beitragen können.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Material und Methode

In einer Großtierpraxis in Baden Württemberg wurden im Herbst und Winter 1984/85 765 Kühe in die Feldstudie einbezogen. Einziges Kriterium für die Aufnahme in die Untersuchung war die Anmeldung der Tiere in diesem Zeitraum für die Erstbesamung. Die Tierhalter erklärten sich ausnahmslos bereit, die Untersuchung durchführen zu lassen. Nullipare Tiere wurden nicht in den Versuch genommen.

Bei 385 Kühen wurden zwei bis fünf Minuten vor der Erstbesamung 5ml einer Versuchslösung (RR 172.12 der Firma Praemix, Mannheim) in die Vena epigastrica cranialis appliziert. Die Lösung enthielt 0,5 mg/ml Carazolol, 1 mg/ml Naltrexon sowie als Konservierungsstoffe 20,9 mg/ml Benzylalkohol und 2 mg/ml Phenol. Nach Angabe des Herstellers konnten bei entsprechenden Untersuchungen keine Rückstände in der Milch festgestellt werden.

Als Kontrollgruppe dienten 380 Tiere.

Mit Hilfe eines vorgefertigten Frageschemas wurden einige allgemeine und reproduktionsspezifische Daten der Tiere erhoben. Die Fragen betrafen unter anderem die Rastzeit, den Geburtsverlauf, Puerperalerkrankungen und vorausgegangene Sterilitätsbehandlungen. Zusätzlich wurde ein, nur aus der rektalen Untersuchung erhobener, Befund dokumentiert.

Besondere Aufmerksamkeit wurde dabei auf die Qualität des Uterustonos gelegt. Als Richtlinie für die Einstufung des Tonus galt folgendes Schema:

Tonus 0	=	kein Tonus vorhanden
+	=	mäßiger, nur durch die Untersuchung auszulösender Tonus
++	=	guter Tonus
+++	=	sehr guter Tonus

Entsprechend den langjährigen Gepflogenheiten in der Praxis, in der die Untersuchung stattfand, erfolgte die Besamung etwa 24 Stunden nach Sichtbarwerden äußerer Brunstsymptome.

Doppelbesamungen werden in der Praxis prinzipiell nicht durchgeführt, auch wurden im Untersuchungszeitraum keine Hormone zur Erstbesamung appliziert. Besamt wurde ausschließlich mit Tiefgefriersamen in Paillettenkonfektion.

Sieben bis zwölf Wochen nach erfolgter Erstbesamung wurden die Tiere auf Trächtigkeit untersucht. Kühe die zwischenzeitlich nachbesamt worden waren, wurden als nichtträchtig gewertet.

4. ERGEBNISSE

Von 385 mit der Versuchslösung behandelten Tieren wurden 375 Kühe nachfolgend erstbesamt. Zehn Kühe wurden nicht besamt, weil sich nach der Injektion spontan ein vaginaler eitriger Ausfluß zeigte, der eine Besamung als nicht erfolgversprechend erscheinen ließ. Bei den Kontrolltieren wurden alle vorgestellten Tiere besamt.

	behandelte Tiere (n)	unbehandelte Tiere (n)
Erstbesamungen	375	380
trächtig absolut	243	202
trächtig relativ	64,8%	53,2%

Tab. 1: Trächtigkeitsrate nach Erstbesamung bei behandelten und unbehandelten Kühen.

Die Trächtigkeitsrate nach der Erstbesamung differiert, bei behandelten Tieren und Kontrolltieren um 11,6% zugunsten der behandelten Kühe.

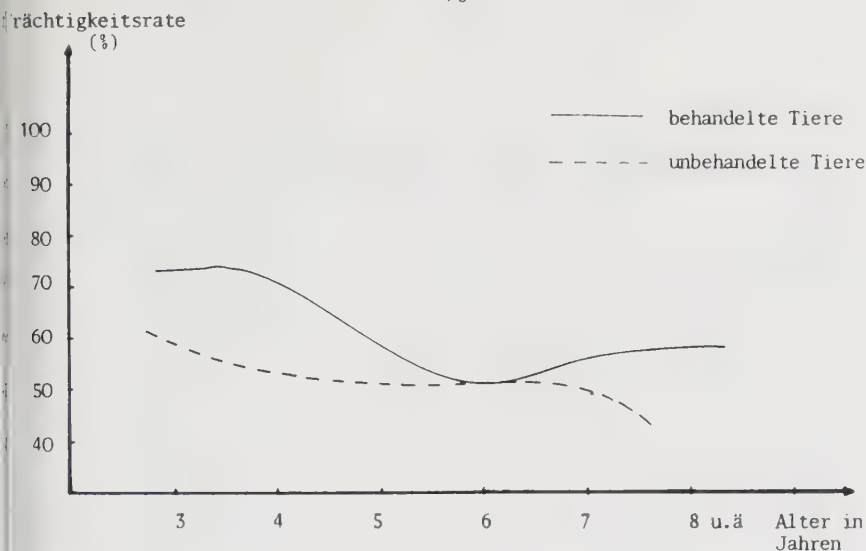


Abb. 1: Trächtigkeitsrate nach Erstbesamung bei behandelten und unbehandelten Tieren in Abhängigkeit vom Alter der Tiere.

	≤ 5 Jahre	> 5 Jahre
Trächtigkeitsrate behandelter Tiere	69,7%	55,7%
Trächtigkeitsrate unbehandelter Tiere	55,0%	49,6%

Tab. 2: Trächtigkeitsrate nach Erstbesamung bei behandelten und unbehandelten bis zu 5 Jahre und über 5 Jahre alten Kühen.

	behandelte Kühe			unbehandelte Kühe		
Rastzeit in Tagen	(n)	trächtig	Trächtig- keits- rate	(n)	trächtig	Trächtig- keits- rate
≤ 35	19	10	53 %	25	11	44 %
36-49	118	70	59 %	109	59	54 %
50-63	139	90	65 %	137	79	58 %
≥ 64	99	73	74 %	109	53	49 %

Tab. 3: Trächtigkeitsrate bei behandelten Tieren und Kontrolltieren in Abhängigkeit von der Rastzeit.

	behandelte Tiere		unbehandelte Tiere	
	(n)	trächtig	(n)	trächtig
Endometritis	29	10	24	9
Ovarialzysten	14	10	11	4
Anoestrie	17	6	10	4
Stillbrünstigkeit	7	4	9	4

Tab. 4: Behandelte Fertilitätsstörungen nach Art und Anzahl mit Angabe der jeweils trächtig gewordenen Tiere nach Erstbesamung.

Von 375 behandelten Tieren waren 67 Kühe wegen Fertilitätsstörungen vorbehandelt, in der Kontrollgruppe waren 54 Tiere entsprechend therapiert worden.

Die Trächtigkeitsrate bei den Kühen mit behandelten Fertilitätsstörungen beträgt in der Versuchsgruppe 45% gegenüber 39% in der Kontrollgruppe.

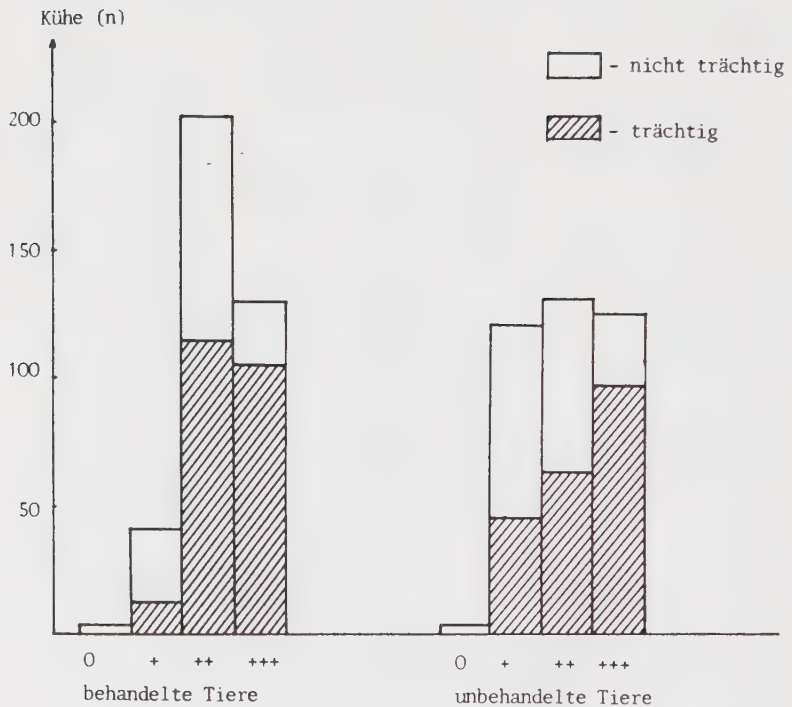


Abb. 2: Verteilung der Befunde des Uteruston bei behandelten und unbehandelten Tieren.

Bei 22 Kühen aus der Gruppe der behandelten Tiere wurden von verschiedenen Tierbesitzern anlässlich der Nachbesamung dieser Tiere vermerkt, daß 2 bis 3 Tage nach erfolgter Erstbesamung und Injektion eine deutliche Brunst aufgetreten sei, jedoch auch bei der Erstbesamung eindeutige Brunstsymptome zu beobachten waren.

5. DISKUSSION

Die Trächtigkeitsrate nach Erstbesamung ist für die Beurteilung der Fruchtbarkeitslage in größeren Herden geeignet, sie ist stark abhängig von Managementfaktoren, namentlich der zugestanden Rastzeit. In der Literatur wird die Trächtigkeitsrate unter optimalen Bedingungen bei Kühen mit etwa 60% und bei Färsen mit 75% bis 85% angegeben (BERCHTOLD, 1982).

Die intravenöse Applikation von Naltrexon und Carazolol konnte in der Versuchspraxis die Trächtigkeitsrate bei Kühen gegenüber der Kontrollgruppe um 11,6% steigern. Insgesamt lag die Trächtigkeitsrate der behandelten Tiere bei 64,8%.

PANOWSKY (1985) konnte nach alleiniger Gabe von Carazolol zur künstlichen Besamung bei 271 Tieren 173 Trächtigkeiten feststellen. Dies entspricht einer Trächtigkeitsrate von 63,8%, ein Wert, der 10% über den Vergleichszahlen ohne Medikation in seiner Praxis lag. Die in vorliegenden Untersuchung vorgenommene zusätzliche Naltrexongabe konnte demnach die Trächtigkeitsrate nicht wesentlich steigern.

Durch Applikation der Versuchslösung konnte die Trächtigkeitsrate nach Erstbesamung bei bis zu 5 Jahre alten Tieren höher gesteigert werden als bei über 5 Jahre alten Kühen.

Die Steigerungsrate betrug bei den jüngeren Tieren mehr als das doppelte als allein durch altersbedingte Einflüsse, nach Maßgabe der Kontrolltiere, zu erwarten war.

Eine Erklärung für dieses Ergebnis könnte sein, daß besonders nervöse und weniger adaptierte Tiere auf die Medikation ansprechen. Jungkühe stehen oft erst kurze Zeit im Stall, den Marktgepflogenheiten entsprechend, als hochträchtige Färsen verkauft und dem Transport- und Rangordnungs-, Fütterungs-, Stall- und Personalumstellungsstress ausgesetzt.

Ältere Tiere sind offensichtlich weniger durch Umwelt- und Besamungsreize in ihrer neuro- und endokrinen Balance gestört. Demnach scheint sich bei dieser Gruppe ein Desensibilisierungsprozess gegen Umwelteinflüsse bemerkbar zu machen.

Die Applikation der Versuchslösung fördert die Trächtigkeitsrate in Abhängigkeit von der Rastzeit, dabei finden sich die höchsten Steigerungsraten bei extrem kurzer und bei sehr langer Rastzeit.

In der Versuchspraxis werden die Tiere erfahrungsgemäß aus wirtschaftlichen Gründen möglichst frühzeitig zur Erstbesamung vorgestellt. Werden Tiere erst nach 64 oder mehr Tagen zur Besamung angemeldet, ist dies in vielen Fällen die Folge einer stillen Brunst oder auch einer vorher bestandenen Azyklie. Es ist denkbar, daß der positive

Einfluß der Medikation hierbei vornehmlich über ovaraktivierende Mechanismen stattfindet.

Die Hebung der Trächtigkeitsrate bei den Versuchstieren, die wegen Fertilitätsstörungen vorbehandelt waren, liegt nur leicht über der Steigerungsrate der Gesamtversuchsergebnisse, wobei die geringen Zahlen keine definitiven Aussagen erlauben. Immerhin ist bei den, wegen Ovarialzysten behandelten Tieren der Versuchsgruppe eine vergleichsweise gute Konzeptionsrate erreicht worden.

Von einiger Deutlichkeit ist die Einflußnahme der Medikation auf den Uteruston. Nach Applikation der Versuchslösung fällt der Anteil an Tieren mit mäßigem Tonus von 35,5% auf 11% zugunsten der mit Tonus -gut - bewerteten Rinder. Auch von den verbliebenen 11% mit mäßigem Tonus wird eine höhere Trächtigkeitsrate (39%) erreicht als in der Kontrollgruppe (24,3%). Die Versuchsmedikation kann hingegen den Anteil der Tiere mit sehr gutem Uteruston nicht steigern, jedoch wird auch bei diesen Tieren eine um 4,4% höhere Trächtigkeitsrate erreicht. Auch letztere Ergebnisse können auf einen positiven Effekt der Versuchslösung auf die Trächtigkeitsrate hinweisen, der nicht primär über eine Förderung der Uteruskontraktilität konzeptionssteigernd wirkt.

Auch die Beobachtung, daß 22 Tiere der Versuchsgruppe 2 bis 3 Tage nach der Applikation deutliche Brunsterscheinungen zeigten, spricht für den Einfluß der Medikation

in die Hormonregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Denkbar ist, daß die FSH/LH-Ausschüttung durch β -Blocker und Opiatantagonisten gefördert wird. Zu klären bleibt, ob diese 22 Tiere ein Potential für Kühe mit verzögertem Eisprung oder Ovarialzysten darstellen, und deshalb die Medikation in diesen Fällen als Therapie angehen-der Funktionsstörungen angesehen werden könnte.

Aus der Untersuchung geht weiterhin hervor, daß der Uterus-tonus ein geeignetes Maß für die Trächtigkeitsprognose ist. Im Versuch wurden die Kühe mit sehr gutem Uterustonus zu 84,4% trächtig, in der Kontrollgruppe waren es noch 80%. Diese Zahlen markieren die obere Grenze, wenn die Quote des embryonalen Fruchttodes, wie in der Literatur angegeben, mit etwa 20% veranschlagt wird (BAIER u. ROSSE, 1968). Faßt man "gut" und "sehr gut" tonisierte Tiere der Versuchsgruppe zusammen, beträgt deren Trächtigkeitsrate noch 68,6%.

Neben der Hebung der Trächtigkeitsrate scheint demnach durch die Medikation die Möglichkeit gegeben, Tiere mit sehr schlechter Konzeptionsprognose selektiv (nach Medikation zählen 11,5% der Tiere zur Gruppe mit keinem oder mäßigem Tonus) von der Besamung auszuschließen und einer notwendigen Fertilitätsbehandlung zuzuführen.

Die Non-Return-Rate gibt den prozentualen Anteil der Tiere wieder, die innerhalb einer bestimmten, festgelegten Frist nach Erstbesamung nicht zur Nachbesamung kommen. Da

jedoch durch übersehene Brunst, Zysten, Corpus luteum persistens oder Schlachtung eine Anzahl güster Tiere übersehen wird, ist die Non-Return-Rate höher als die Trächtigkeitsrate.

Von der Besamungsstation wird zur Überprüfung der Besamungserfolge der Außenstelle meist das Non-Return 60/90 benutzt. Die Festsetzung der Frist hierbei ist ein Kompromiß zwischen Aussagekraft und zeitlicher Relation. Je länger die Frist angesetzt wird, um so mehr güste Tiere werden erfaßt, andererseits kann die Besamungsaußenstelle z.B. bei schlechten Ergebnissen kaum mehr einen Bezug zur Fehlerquelle finden, wenn diese lange zurückliegt.

Interessant ist die Tatsache, daß die Non-Return-Ergebnisse seit Einführung der künstlichen Besamung laufend zurückgehen. Als Ursache denkbar ist die Tendenz zu größeren und weniger tiergerechten Haltungs- und Fütterungsformen. Dies deckt sich auch mit der Beobachtung von HAHN (1975), daß die künstliche Besamung in kleineren Betrieben bessere Ergebnisse zeigt, als in Großbetrieben.

Im Untersuchungszeitraum übersteigen die zugehörigen Non-Return-Raten die langjährigen Non-Return-Durchschnitte der Versuchspraxis für die entsprechende Jahreszeit in dem Maße, wie die Konzeptionssteigerung durch die Medikation es erwarten ließ. Auch im Vergleich zu der Vor- und Nachversuchsperiode hebt sich das Ergebnis entsprechend hervor.

6. ZUSAMMENFASSUNG

1. In einer Feldstudie wurden 385 Kühe, die zur Erstbesamung vorgestellt waren, der β -Blocker Carazolol und der Opiatantagonist Naltrexon intravenös appliziert. Mit Hilfe der Medikation konnte die Trächtigkeitsrate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit 380 Kühen um 11,6% gesteigert werden.
2. Die Konzeptionssteigerung machte sich in besonderem Maße bei jungen Tieren bemerkbar. Außerdem scheint eine Abhängigkeit der Konzeptionsrate nach Medikation von der Länge der Rastzeit zu bestehen. Tiere mit besonders kurzer und besonders langer Rastzeit danken die Medikation mit höherer Trächtigkeitsrate.
3. Mit Hilfe des Versuchspräparates wird die Kontraktionsfähigkeit des Uterus sofort nach Injektion deutlich erhöht.
4. Der medikamentell induzierbare Uterustonus ist ein Maß für die Konzeptionsprognose des Tieres.
5. Neben der sofort wirksamen kontraktionssteigernden Komponente wird durch die Medikation ein weiteres konzeptionsförderndes Prinzip motiviert, welches unabhängig von Motilitätsveränderungen primärer Art seinen Einfluß ausübt. Es darf vermutet werden, daß hier eine zentrale Einwirkung auf längerfristig-stressbedingte Hormonimbalancen erfolgt.

7. SUMMARY

The Influence of Beta-Receptor-Blockers and Opiate Antagonists in the Pregnancy Rate in Cows in Scope of the Artificial Insemination.

1. In a field study, 385 cows, which were presented for the first artificial insemination after calving, got intravenously applicated the beta-receptor-blocker Carazolol and the opiat-antagonist Naltrexon. The pregnancy rate of medicated animals was 11.6% higher compared to a control group of 380 cows.
2. The increase of the pregnancy rate could be observed expecially in young animals. There also seems to be a dependence of the pregnancy rate after medication in the duration of the interval to the first service. Especially animals with an extrem short or an extrem long interval react on the medication with a higher pregnancy rate.
3. The tonus of the uterus is significantly higher right after the injection of the test solution.
4. The tonus of the uterus, which is inducable by the medication is a qualified dimension for the prognosis of the pregnancy rate in the cow.

5. Beside of the instantaneous effect to the tonus of the uterus, the medication induces another conception supporting principle, which depends not to the primary changes of the uterine motility. There might be a central influence on a hormonal imbalance induced by longer termed stress.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- AHLQUIST, R.P. (1966): The adrenergic receptor.
J. pharm. Sci. 55, 359-367
- BAIER, W. und I. ROSSE (1968): Über die Häufigkeit des embryonalen Fruchttodes beim Höhenfleckvieh.
Fortpfl. der Haustiere 4, 383-387
- BALLARINI, G. und I. GUIZZARDI (1981): Wirkung des β -Blockers Carazolol bei Transportkrankheit oder Stresssyndrom des Schweines.
Tierärztl. Umschau 3, 171-180
- BARTSCH, W., G. SPONER und K. DIETMANN (1980): Pharmakologie des β -Rezeptorblockers Carazolol - Befunde vergleichender tierexperimenteller Untersuchungen an pharmakologischen und pathologischen Modellen.
Exerpta med. Carazolol-Symposium, München, 44-61
- BARTSCH, W., K. DIETMANN, H. LEINERT und G. SPONER (1977):
Cardiac action of Carazolol and Methylpranol in
Comparison with other β -Receptor Blockers.
Arzneim. Forschg. Drug. Res. 27, 1022-1026
- BERCHTOLD, M. (1982): Fruchtbarkeitsüberwachung auf Herdenbasis.
in: Grunert, E. und M. Berchtold (Hrsg.), Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg

- BICKNELL, R.J. und G. LENG (1982): Endogenous opiates regulate oxitocin but not vasopressin secretion from the neurohypophysis.
Nature 298, 161-162
- BLOOM, F., E. BATTENBERG, J. ROSSIER, N. LING und R. GUILLERMIN (1978): Neurons containing β -endorphin in rats brain exist separately from those containing enkephalin: immuncytochemical studies.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 75, 1591-1595
- BUSCH, W., K. LÖHLE und W. PETER (1982): Künstliche Besamung bei Nutztieren.
Enke Verlag, Stuttgart, S. 330
- CUPPS, P.T. und S.A. ASDELL (1944): Changes in the pyhsiology and pharmacology of the uterine smooth muscles of the cow in relation to the estrous cycle.
J. Anim. Sci. 3, 351-359
- DÜCKE, F. (1963): Untersuchungen über den Einfluß des neuroendokrinen Systems auf verschiedene Zyklus- und Paarungsabläufe beim Rind.
Zuchthyg., Fortpflanzungsstör. und Bes. der Haustiere 7, 14-42
- EHRENREICH, H. (1981) Bedeutung endogener Opiate im Rahmen des Fortpflanzungsgeschehens.
Diss. med. vet., München

- EHRENREICH, H., M. RUSSE, D. SCHAMS, J. HAMMERL und A. HERZ
(1985): An opioid antagonist stimulates myometrial
activity in early postpartum cows.
Theriogenology 23, 309-325
- EIBL, K. (1959): Lehrbuch der Rinderbesamung
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, S. 179
- FORTH, W., D. HENSCHLER und W. RUMMEL (1980): Pharmakologie
und Toxikologie.
3. Aufl., Verlag Bibliographisches Institut,
Mannheim
- GOMBEL-AMMELOUNX, Ch. und M. RUSSE (1984): Die Behandlung
der Scheinträchtigkeit (Lactomanie) der Hündin
mit dem Opiatantagonisten Naloxon (Narcanti^R).
Kleintierpraxis 29, 59-64
- GRAMSCH, C., V. HÖLLT, P. MEHRAEIN, A. PASI und A. HERZ
(1979): Regional distribution of methionin-enke-
phalin and β -endorphin-like immunoreactivity in
human brain and pituitary.
Brain Res. 171, 261-270
- HAHN, R. (1975): Lehrbuch für den Besamungswart.
Dr.Dr. Eibl-Ausbildungsstätte, Neustadt/Aisch
- HALDAR, J. und W. SAWYER (1978): Inhibition of oxytocin re-
lease by morphine and its analogs.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 157, 467-480

HAMMERL, J., G. SCHMID, P.R. RUDLOFF und M. RUSSE (1984):

Zur Prophylaxe der Nachgeburtsverhaltung beim
Rind.

Tierärztl. Umschau 39, 743-746

HEINEMANN, F. (1958): Stille Brunst und Orgasmus weiblicher
Rinder als verhaltensbiologische und züchterische
Probleme.

Zuchthyg., Fortpflanzungsstör. Besam. Haustiere
2, 235-265

HUGHES, J., H. KOSTERLITZ und T. SMITH (1977): The distri-
bution of met-enkephalin and leu-enkephalin in
the brain and peripheral tissues.

Brit. J. Pharmacol. 61, 639-647

HUGHES, J., T.W. SMITH und H. KOSTERLITZ (1975): Identifi-
cation of two related pentapeptides from the brain
with potent opiate agonist activity.

Nature 258, 577-579

KAKIDANI, H., Y. FURUTANI, H. TAKAHASHI, M. NODA, Y. MORI-
MOTO, T. HIROSE, M. ASAI, S. INAYAMA, S. NAKANISHI
und S. NUMA (1982): Cloning and sequence analysis
of c-DNA for porcine β -neo-endorphin/dynorphin
precursor.

Nature 298, 245-249

KOLLER, R. (1958): Die Bedeutung der Psychosexualität für
die Fortpflanzung unserer Haustiere.

Zuchthyg., Fortpflanzungsstör. Besam. Haustiere
2, 193-216

- KORBER, A. (1985): Systematische Einflüsse auf die Erstbesamungsergebnisse beim Deutschen Fleckvieh mit besonderer Berücksichtigung des Besamungszeitpunktes und des Besamungstechnikers (Besamungsgebietes)
Diss. med. vet., München
- LORD, J.A.H., A.A. WATERFIELD, J. HUGHES und H.W. KOSTERLITZ (1977): Endogenous opioid peptides: Multiple agonists and receptors.
Nature 267, 495-499
- NAKANISHI, S., A. INOUE, T. KITA, M. NAKAMURA, A.C.Y. CHANG, S.N. COHEN und S. NUMA (1979): Nucleotide sequence of cloned c-DNA for bovine corticotropin- β -lipo-tropin precursor.
Nature 278, 423-427
- NODA, M., Y. FURUTANI, H. TAKAHASHI, M. TOYOSATO, T. HIROSE, S. INAYAMA, S. NAKANISHI und S. NUMA (1982): Cloning and sequence analysis of c-DNA for bovine adrenal preproenkephalin.
Nature 295, 202-206
- PANOWSKY, G. (1985): Einfluß von β -Blockern auf das Befruchtungsergebnis bei der Künstlichen Besamung des Rindes.
Diss. med. vet., München
- PERT, C.B. und S.H. SNYDER (1973): Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue.
Science 179, 1011-1014

- PFEIFFER, A. und A. HERZ (1981): A subclassification of k-sites in human brain by use of dynorphin 1-17. *Neuropeptides* 2, 89-97
- PFLOGER, R. (1984): Zum Vorkommen von Opiatrezeptoren im Myometrium des Rindes.
Diss. med. vet., München
- PRODUKTINFORMATION TREXAN^R (1984): Du Pont Pharmaceuticals
E.I. du Pont de Nemours Co. (Inc.), Wilmington,
Delaware 19 898, USA
- ROMMEL, W. (1963): entnommen aus: Die künstliche Besamung bei den Haustieren von Franz Schaetz,
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 449-451
- SCHLEY, G. (1982): Kardiak Therapie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- SCHMIDT, W. und B. WÜRNER (1981): Stressgeschehen und Stressprophylaxe aus der Sicht einer Ferkelerzeugergemeinschaft. Überzeugende Reduktion der Transportletalität durch Suacron^R.
Prakt. Tierarzt 3, 279-280
- SCHULZ, R., M. WÜSTER, H. KRENSS und A. HERZ (1980): Selective developement of tolerance without dependence in multiple opiate receptors of mouse vas deferens.
Nature 285, 242-243

SCHULZ, R., A. WILHELM, K.M. PIRKE, C. GRAMSCH und A. HERZ
(1981): β -Endorphin and dynorphin control serum
luteinizing hormone level in immature female rats.
Nature 294, 757-759

SCHULZ, R. und M. WOSTER (1981): Are there subtypes (iso-
receptors) of multiple opiate receptors in the
mouse vas deferens?
Europ. J. Pharm. 76, 61-66

SHARMAN, D.F., P. HOLZER und M. HOLZBAUER (1982): In vitro
Release of endogenous Catecholamines from the
Neural and Intermediate Lobe of the Hypophysis.
Neuroendocrin. 34, 175

SOMMER, F. (1932): Experimentelle Untersuchungen zur Physio-
logie der Uterusmuskulatur der Kuh.
Zbl. Gynäk., 56, 1817

VAN DEMARK, N. und R. HAYS (1951): The effect of oxitocin,
adrenalin, breeding technique and milking on
uterine motility in the cow.
J. Anim. Sci. 10, 1083

VAN DEMARK, N.L. und A.N. MOELLER (1951): Speed of sperma-
tozoon transport in reproductive tract of estrous
cow.
Am. J. Physiol. 165, 674-679

VAN DEMARK, N.L. und R.L. HAYS (1952): Uterine motility
responses to mating.
Amer. J. Physiol. 170, 518-521

WARDLOW, S.L., W.B. WEHRENBURG, M. FERIN, P.W. CARMEL und
A.G. FRANTZ (1980): High levels of β -Endorphin
in hypophyseal portal blood.
Endocrinology 106, 1323-1326

WATSON, S.J., H. AKIL, W. FISCHLI, A. GOLDSTEIN, E. ZIMMER-
MANN, G. NILAVER und T.B. van WIMERSMA GREIDANUS
(1982): Dynorphin and Vasopressin: common localiza-
tion in magnocellular neurons.
Science 216, 85-87

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. M. W. Rüsse für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung danken.

Mein Dank gilt zudem Herrn Dr. Herbert Lidle, Frau Dr. Ernie Engelhardt und Herrn Tierarzt Karl Heinz Wänger für die bereitwillig geleistete Mehrarbeit während der Untersuchungen.

LEBENS LAUF

Am 13.5.1954 wurde ich, Bernhard Franz Haas, als fünftes von sechs Kindern des praktischen Arztes Anton Haas und seiner Ehefrau Maria Haas, geb. Mächler, in Ellwangen/Jagst geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule, danach das humanistische Peutinger Gymnasium in Ellwangen, wo ich 1973 mit dem Abitur abschloß.

Von Juli 1973 bis März 1975 leistete ich den Wehrdienst bei der Luftwaffe in Freising ab.

Bis zur Aufnahme des Studiums der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München im Wintersemester 1978/79 studierte ich in Tübingen Physik, Kunstgeschichte und Archäologie.

Nach dem Staatsexamen im Fachbereich Tiermedizin im Jahre 1984 beschäftigte ich mich in der Praxis des Herrn Dr. Herbert Lidle, Obersontheim, mit den Arbeiten zu der vorliegenden Dissertation.

